

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.09.2017. godine, broj 5940/12, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Klini ki i morfološki korelati napredovanja i heterogenosti atipi nih parkinsonizama“

kandidata dr Milice Je menice Luki , zaposlene u Klinici za neurologiju Klini kog centra Srbije. Mentor je Akademik Vladimir Kostić .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Elka Stefanova, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Nataša Dragašević -Mišković , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Žarković, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Milice Je menice Luki napisana je na ukupno 174 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, bolesnici i metode, rezultati, diskusija, zaklju ak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 25 tabela i 29 slika, od ega su rezultati prikazani kroz 15 tabela i 15 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisan koncept atipi nih parkinsonizama (AP) kao i njego va klasifikacija, uz poseban osvrt na naj eš e neurodegenerativne parkinsonizme (progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i parkinsona forma multiple sistemske atrofije (MSA-P))koji su i bili predmet istraživanja ove doktorske disertacije. U daljem tekstu uvoda prikazani su njihovi osnovni epidemiološki, patofiziološki, histopatološki i klini kipodaci , uz kriti ki osvrt na postoje e dijagnosti ke kriterijume i diferencijalno dijagnosti ke dileme u AP, koje prevashodno

proizilaze iz heterogenosti njihovog kliničkog ispoljavanja. Najzad, dat je pregled uloge konvencionalnih i nekonvencionalnih metoda magnetne rezonance (MR) u AP, kao potencijalnih biomarkera u dijagnozi i praćenju napredovanja ovih oboljenja.

Ciljevi rada su precizno definisani i podeljeni u 5 celina sa definisanjem radne hipoteze za svaki od njih. Ciljevi rada bili su sledeći: a) ispitivanje heterogenosti kliničkog ispoljavanja i napredovanja različitih formi AP; b) ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP; c) ispitivanje profila psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja; d) ispitivanje specifičnosti obrazaca napredovanja moždane atrofije u dva osnovna fenotipa PSP, multimodalnim metodama magnetne rezonance (MR); e) ispitivanje kvaliteta života i determinanti koje utiču na njegovo pogoršanje u AP.

U poglavlju **bolesnici i metode** jasno su definisani kriterijumi odabira bolesnika i naglašeno je da su pojedine celine ovog istraživanja imale karakteristike studije preseka, dok su se druge celine odnosile i na prospektivnu kohortnu studiju. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa AP, korišćen je unapred dizajniran semistrukturisan upitnik. Praćenje miljkaza progresije bolesti bazirano je na kriterijumima preporučenim u literaturi. U istraživanju je korišćena opsežna baterija testova i upitnika za procenu težine motornih simptoma i stadijuma bolesti, kognitivnog i bihevioralnog statusa bolesnika, procenu kvaliteta života. Za ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP, korišćen je posebno dizajniran multisenzorni sistem za objektivnu analizu motornog obrasca metodom „finger tapping“-a. U studiju neurovizuelizacionih ispitivanja progresije moždane atrofije uključeno je 31 bolesnik sa dijagnozom PSP i 36 zdravih kontrola. Za analizu topografske distribucije izmena na nivou sive i bele mase mozga, kao i stepena njihove progresije, korišćene su nekonvencionalne metode MR: procena debljine korteksa vertex-by-vertex analizom; volumetrijsko ispitivanje srednjeg mozga; difuziona tenzorska (DT) MR.

U poglavlju **rezultati**, detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 290 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Inicijalna kohorta obuhvatala je 121 bolesnika sa dijagnozom AP. Uprospektivnoj studiji praenja prirodnog toka bolesti, procenjeno srednje vreme preživljavanja iznosilo je 11,2 godine kod obolelih od parkinsonove forme PSP (PSP-P), 6,8 godina kod obolelih od Richardson-ove forme bolesti (PSP-RS) i 7,9 godina kod obolelih od MSA-P. Onesposobljavaju i tok bolesti u PSP-RS u poreenju sa PSP-P, se dodatno može sagledati i kroz postizanje veeg broja miljokaza unutar prve tri godine trajanja bolesti ($p = 0,001$), kao i kroz tendenciju ranijeg javljanja svih definisanih miljokaza tokom vremena progresije bolesti. Tokom celog perioda praenja, uestali padovi, teška disfagija i kognitivno ošteenje su se javljali znaajno eše u oba fenotipa PSP, nego u MSA-P, dok za uestalost javljanja poremeaja govora, potrebe za urinarnom katetrizacijom i invalidskim kolicima, nisu uoenene razlike izmeu ispitivanih grupa.

Motorni obrazac „hipokinezije bez dekrementa”, predstavlja nalaz specifičan za PSP-RS, dok bolesnici sa PB i MSA-P ispunjavaju kriterijum bradikinezije sa smanjenjem amplitude i brzine repetitivnih pokreta.

Opšti obrazac neuropsihijatrijskih poremeaja ukazuje da su apatija (92%), depresija (76%) i dezinhibicija (64%), naješ i simptomi u PSP. Meu korišćenim neuropsihijatrijskim parametrima, veliki „effect size“ ($ES > 0,80$) tokom jednogodišnjeg perioda praenja, uoava se u ukupnom skoruu neuropsihijatrijskom upitniku ($ES = 0,82$) i u skoruu na skali apatije ($ES = 0,87$).

U pogledu moždanog ošteenja, kod PSP-RS nije uoenana znaajna progresija na nivou kortikalnog istanjenja, dok je napredovanje atrofije srednjeg mozga i ošteenja BM, dominantno u supratentorijalnim regionima, bilo znaajno i u korelaciji sa klinikom progresijom bolesti. S druge strane, bolesnici sa PSP-P formom bolesti su tako e imali znaajan stepen progresije atrofije srednjeg mozga, dok je progresija ošteenja u određenim putevima BM bila manje izražena, ali statistički znaajna. Ni u jednoj od ispitivanih grupa nisu detektovana znaajna ošteenja BM u infratentorijalnim regionima.

Kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQoL) i determinante njegovog pogoršanja u AP. U kohorti obolelih od PSP, finalni modeli hijerarhijske regresione analize, pokazuju da

pol bolesnika, klinički, psihijatrijski i neuropsihološki parametri bolesti, mogu objasniti 68% varijanse fizičkog kompozitnog skora, odnosno 73% varijanse mentalnog kompozitnog skora, na skali za ispitivanje kvaliteta života (SF-36). Među parametrima u finalnim modelima, samo je skor na skali apatije pokazao statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost u oba modela ($p < 0,05$). Finalni model hijerarhijske analize u MSA-P, ukazuje da pol, klinički/motorni parametri, psihijatrijske i kognitivne skale, kao i autonomni simptomi, zajedno doprinose objašnjenju 84% varijanse ukupnog SF-36 skora u MSA-P. Od svih nezavisnih varijabli koje su korišćene u finalnom modelu, kasniji početak bolesti i većini skor na SCOPA-AUT, su pokazali pozitivnu prediktivnu vrednost, dok je UMSARS IV skor pokazao statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost ($p < 0,05$). Analiza magnitude promena HRQoL tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, pokazuje blage do umerene vrednosti ES u MSA-P, dok se u PSP, ES vrednosti kreću u rasponu od umerenih do velikih.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Na samom početku ove analize neophodno je naglasiti da sprovedeno istraživanje predstavlja jednu od najvećih, monocentričnih studija u AP (prvu u Srbiji, najveću u istočnoj Evropi). Dodatna snaga ove studije leži u činjenici da je ona u jednom svom delu imala i prospektivni karakter, sa praćenjem i analizom velikog broja kliničkih i morfoloških parametara.

Ispitivanje miljokaza progresije bolesti i analiza preživljavanja, ukazuju da se prirodni tok bolesti u ispitivanim AP u bitnoj meri razlikuje. Najpovoljniji tok bolesti, sa najdužim preživljavanjem imaju oboleli od PSP-P, i to ne samo u poređenju sa klasičnom formom bolesti (PSP-RS), već i u poređenju sa MSA-P, što je u skladu sa dostupnim podacima u literaturi (Sullivan S. et al 2008., Aquila C. et al 2013., Chiu W. et al, 2009.) Kraća latencija do pojave prvog miljokaza predstavlja jedan od prediktora lošijeg preživljavanja, bez obzira na prirodu prvog miljokaza (Sullivan S. et al 2008., Aquila C. et al 2013.) Daljom analizom prirode samih miljokaza i obrascu njihovog vremenskog javljanja, uočeno je da se svih 6 miljokaza progresije bolesti ranije javlja kod PSP-RS, u odnosu na PSP-P. U retrospektivnoj studiji O'Sullivan-a i saradnika, značajne razlike između PSP-RS i PSP-P uočene su samo u latenciji do pojave ustaljenih padova i vezanosti za invalidska kolica, što se delimično može objasniti ograničenjima koje retrospektivne studije nose sa sobom, a odnose se, pre svega, na pitanje pouzdanosti prikupljanja podataka vezanih za vremenski okvir javljanja određenih simptoma.

Na značaj što preciznijeg definisanja specifičnih obrazaca bradikinezije u parkinsonizmima, ukazuju i dijagnostički kriterijumi za PB (Hughes A, et al. 1992., Postuma R, et al. 2015.), u kojima se u definisanju bradikinezije dominantno insistira na smanjenju brzine i amplitude repetitivnih pokreta, kao glavnoj karakteristici bradikinezije u PB. Uz to, nedavna istraživanja ukazuju da postoje različiti obrasci bradikinezije, na osnovu kojih se mogu razlikovati pojedini AP, u odnosu na PB (Ling H, et al. 2012.). Ovim istraživanjem potvrđeno je da je obrazac „hipokinezije bez dekrementa“ (Ling H, et al. 2012.), rezervisan samo za obolele od PSP, dok se najveće smanjenje amplitude repetitivnih pokreta, uoči u MSA-P, što može predstavljati značajan „klinički biomarker“ u njihovom međusobnom razlikovanju.

Ispitivanje profila psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, ukazuju da neuropsihijatrijski poremećaji u PSP, predstavljaju heterogen klinički sindrom. Kao najčešći i simptomi izdvajaju se apatija, potom depresija i dezinhibicija, što je u skladu sa dosadašnjim literaturnim podacima. Ovakav opšti obrazac neuropsihijatrijskih poremećaja, odgovara nalazima drugih studija koje su koristile NPI, u kojima se apatija, takođe izdvojila kao najznačajniji poremećaj (Litvan I, et al. 1996., Gerstenecker A, et al. 2013., Aarsland D, et al. 2001., Borroni B, et al. 2009., Millar D, et al. 2006., Cordato N, 2006.). Jedan od najvažnijih nalaza, bio je da apatija ne predstavlja samo najčešći i neuropsihijatrijski simptom, već je i sklona najvećoj deterioraciji tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. U longitudinalnom praćenju obolelih od PB, Zahodne i saradnici takođe ukazuju na razlike u obrascima progresije apatije i depresije: apatija pokazuje linearno pogoršanje tokom vremena, dok depresija pokazuje fluktuirajući tok (Zahodne L, et al. 2012.). Nasuprot rezultatima ovog istraživanja, Litvan i saradnici nisu pokazali da NPI može biti značajno sredstvo u praćenju progresije neuropsihijatrijskih simptoma u PSP (Litvan I, et al. 2014).

U daljem istraživanju koje je podrazumevalo primenu multimodalnog MR pristupa u praćenju napredovanja moždane atrofije u različitim fenotipovima PSP, pokazano je da se najveći i stepen progresije uoči na nivou atrofije bele mase, i da te promene značajno koreliraju sa parametrima kliničke progresije bolesti. Ove promene lokalizovane su dominantno u supratentorijalnim regionima u oba ispitivana fenotipa bolesti, uz progresiju atrofije struktura srednjeg mozga, što je suprotno nalazima iz literature (Dutt S, et al. 2016., Zhang Y, et al. 2016.), gde se najznačajnije promene uočavaju u infratentorijalnoj beloj masi, što se može pripisati različitim metodološkim pristupima. Ovo istraživanje je me u prvim

studijama koje ukazuju na značaj, pre svega DT MR metode, u proučavanju progresije bolesti u tipičnim i atipičnim prezentacijama PSP.

Istraživanje kvaliteta života predstavlja neophodan i značajan segment svakog istraživanja, koji nam ukazuje na najvažnije simptome bolesti iz ugla samih bolesnika. Uprkos činjenici da je glavni fokus pri sagledavanju obolelih od PSP, od strane lekara usmeren na onesposobljavajuće motorne simptome, kao glavna determinanta lošijeg kvaliteta života, identifikovana je apatija. I prethodne studije kvaliteta života, ukazivale su na značajnemotornih simptoma u doživljaju bolesti od strane samih bolesnika (Schrag A, et al. 2003., Schrag A, et al. 2005, Schrag A, et al.2010, Winter Y, et al. 2011). S druge strane, u MSA-P, motorni i autonomni simptomi su glavne odrednice pogoršanja kvaliteta života. Većina ispitivanih domena kvaliteta života u PSP i MSA-P, bila je sklona deterioraciji tokom vremena, kako u fizičkoj, tako i u mentalnoj sferi funkcionisanja. Longitudinalne studije kvaliteta života u AP, naročito kod obolelih od PSP, su veoma retke, uz dodatnu otežavajuću okolnost korišćenja različitih metodoloških pristupa i različitih skala za merenje HRQoL (Kollensperger M, et al. 2007, May S, et al. 2007). Zbog svega navedenog, direktno poređenje rezultata ovog istraživanja, sa rezultatima ovih studija je veoma otežano.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Jecmenica-Lukić M**, Petrović IN, Pekmezović T, Kostić VS. Clinical outcomes of two main variants of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a prospective natural history study. *J Neurol*. 2014 Aug;261(8):1575-83.
2. Pekmezović T, **Jecmenica-Lukić M**, Petrović I, Špica V, Tomić A, Kostić VS. Quality of life in patients with progressive supranuclear palsy: one-year follow-up. *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2042-8.
3. Djurić Jović M, Petrović I, **Jecmenica-Lukić M**, Radovanović S., Dragašević N., Belić M., Miler-Jerković V., Popović M., Kostić VS. Finger tapping analysis in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016 Aug;30:49-55.
4. **Jecmenica-Lukić M**, Pekmezović T, Petrović IN, Tomić A, Svetel M, Kostić VS. Use of the Neuropsychiatric Inventory to Characterize the Course of Neuropsychiatric Symptoms in Progressive Supranuclear Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017 May 16:appineuropsych17010012.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Klinički i morfološki korelati napredovanja i heterogenosti atipičnih parkinsonizama“ dr. Milice Je menice Luki, kao prviova kandidata u ovoj populaciji, predstavlja originalan naučni doprinos u razumevanju ove heterogene grupe poremećaja.

S obzirom da glavna snaga ove studije leži u longitudinalnom praćenju prirodnog toka bolesti dve najčešće forme atipičnih parkinsonizama, njen najveći doprinos se zapravo zasniva na mogućnosti boljeg upoznavanja potencijalnih razlika, kako u motornim, tako i u nemotornim sferama funkcionisanja, između tipičnih i atipičnih formi bolesti, koje bi mogle biti od značaja u diferenciranju ovih oboljenja i odabiru terapijskih strategija.

S druge strane, morfološka ispitivanja koja su korišćena u ovoj studiji, predstavljaju jednu vrstu potencijalnih *in vivo* biomarkera i nude mogućnost definisanja dodatnih, merljivih kriterijuma, koji bi mogli biti od koristi u ranom postavljanju dijagnoze, definisanju subtipova bolesti, praćenju progresije bolesti i proceni efikasnosti terapijskih tretmana.

Konačno, ispitivanje morfološko-funkcionalne povezanosti kliničkih, neuropsiholoških i psihijatrijskih manifestacija ovih aPS, vodi ka boljem razumevanju patofizioloških poremećaja koja leže u osnovi pojedinih simptoma.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr. Milice Je menice Luki i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.09.2017.

lanovi Komisije:

Prof. dr Elka Stefanova

Prof. dr Nataša Dragaševi Miškovi

Prof. Dr Marija Žarkov

Mentor:

Akademik Vladimir Kostić
